日本人胆管癌患者血清中にみられた抗 C^w抗体

丸山恵美子 梅嶋 朱美 斎藤 由美 照屋 純

帝京大学市原病院輸血部

(昭和63年7月4日受付)

ANTI-C^w IN A JAPANESE PATIENT WITH CARCINOMA OF THE BILE DUCT

Emiko Maruyama, Akemi Umejima, Yumi Saitoh and Jun Teruya

Blood Transfusion Service, Teikyo University School of Medicine, Ichihara Hospital

In 1946, Callender et al. first reported C^w antigen and the corresponding antibody in Rh system. We found one case of anti-C^w, which is very rare in Japanese, although not so rare among white people, in a 69-year-old male patient with carcinoma of the bile duct. The patient had been transfused many times during the three months before anti-C^w was detected, but never prior to that. The titers of the antibody in saline method were 128, 16 and 16 at 37°C, 20°C, and 4°C respectively, 2,000 by albumin method, and moreover 256 by bromelin method. It was not detectable by indirect antiglobulin test. This antibody was caused by unknown origin. Because C^w antigen is extremely rare in Japanese, so it is easy to obtain compatible blood for a patient with the anti-C^w.

I. はじめに

1946年, Callender と Race により, 初めて Rh 式血液型抗原の C^w とそれに対応する抗 C^w 抗体が報告され¹⁾, 次いで1950年, 複合抗体をもつ患者血清中に免疫抗体の抗 C^w 抗体が報告された²⁾. その後自然抗体の抗 C^w 抗体の例もいくつか報告された³⁾⁴⁾.

日本人における抗 C^w 抗体の報告例はわれわれの調べ得た限りではこれまでになかった. 今回, 胆管癌患者の血清中に, 輸血以外の原因によると思われた抗 C^w 抗体を検出したので報告する.

II. 材料及び方法

1. 患者赤血球の型は4°C下に保存してあった赤血球を5回生理食塩水で洗浄して検査した.

2. ① パネルセルは Ortho 社 Panel A と Panel B, Dade 社 Data-Cyte Plus, Gamma 社 ONE, Immcor 社 Panocell を用いた. これらの中に C^w 抗原陽性血球は9例あった.

② 力価測定に用いた患者血清は分注して-50°C下に保存してあったものを使用時に融解した. 赤血球は市販パネルセルの中から Rh 式の表現型が C^wCD^e の赤血球を使用した. 生理食塩水

法は, まず患者血清50μl を生理食塩水にて2倍連続希釈した試験管列を3列つくった. すべての試験管に3%生理食塩水浮遊赤血球液を1滴ずつ加え, 4°C, 20°C, 37°Cでそれぞれ1時間ふ置した. アルブミン法は患者血清50μl を血液型抗体を含まないヒト血清で2倍連続希釈し, Ortho 社の重合ウシアルブミン液で3%に浮遊した赤血球を1滴ずつ加えて, 37°Cで1時間加温した. プロメリン法は患者血清50μl を生理食塩水で2倍連続希釈し, 3%生理食塩水浮遊赤血球液を1滴ずつ, 0.5%プロメリン液を1滴ずつ加え, 37°Cで15分間加温した. フィシン法は患者血清50μl を生理食塩水で2倍連続希釈し, あらかじめフィシン処理(3%生理食塩水浮遊赤血球液9容に対し, 1%フィシン液1容の割合で加え, 37°Cで15分間加温し, 生理食塩水で2回洗浄)した3%生理食塩水浮遊赤血球液を1滴ずつ加え, 37°C1時間加温した. 間接抗グロブリン法は37°C生理食塩水法を行なったものを2例つくり, 3回洗浄した後, 上清を可能な限り完全に除き, 1列には抗グロブリン血清広範囲(Ortho 社)を2滴ずつ加えた. 他の1列には抗グロブリン血清の代りに生理食塩水を加

えて、2列の力価の差をみた。フィシン間接抗グロブリン法はフィシン法を行なったものを2列つくり、以下間接抗グロブリン法と同様に操作した。判定はすべての方法で試験管を1,600×gで15秒間遠心し、緩やかに振って肉眼で凝集の起こった最高希釈倍数を力価とした。

③ Dithiothreitol (DTT) 15mg を pH 7.3 のリン酸緩衝食塩液 (1/15M リン酸緩衝液：生理食塩水 = 1 : 9) 10ml に溶解した。これを0.01M DTT 溶液とした。試験管1本には0.01M DTT 溶液1ml、他の1本 (対照) にはリン酸緩衝食塩液1ml をとり、血清をそれぞれに1ml ずつ加え、37℃ 2時間処理した。DTT 処理血清と、対照の抗 C^w 抗体価をアルブミン法で測定した。

III. 症 例

患者：K.A. 69歳，男性。
家族歴：特記事項なし。
既往歴：17歳の時、肺結核で薬物療法を受けた。
輸血歴はなし。
現病歴：1986年10月、38.2℃の発熱，嘔気，嘔吐があり、当院内科に救急入院。急性閉塞性胆管炎，糖尿病と診断。その後胆管癌が強く疑われたが、11月、患者の希望により退院。同年12月、急に黄疸が出現したため再入院となった。

入院後経過：入院後胆管ドレナージで胆汁排出を開始し、血清ビリルビン値が低下するなどの効果がみられた。1987年2月、胆汁の細胞診でclass V と悪性細胞が認められ、肝門部胆管癌と診断された。

同年6月18日頃、下血があり、ヘモグロビン濃度が5.6g/dl と低下、活性化部分トロンボプラスチン時間72.1秒 (正常：25～35秒) と延長し、出血傾向が現れたため濃厚赤血球の輸血を行なった。8月14日、患者の全身状態が悪化したため集中管理を開始。8月29日、抗 C^w 抗体の出現が疑われたが、9月1日、死亡した。8月13日から9月1日までに濃厚赤血球計28単位、新鮮凍結血漿計117単位を輸血した (図1)。

剖検時診断：総胆管癌、十二指腸潰瘍穿孔、穿孔性胆汁性腹膜炎、敗血症であった。

1987年 6月18日まで輸血歴なし。
1987年 6月18日～9月1日の間、濃厚赤血球計28単位、新鮮凍結血漿計117単位輸血した。
1987年 8月29日、抗 C^w 抗体の出現が疑われた。

図1 輸血歴

表1 患者血清と市販パネルセルとの反応 (代表例)

方 法	パネルセルの Rh 式血液型						
	rr	r'r	r'r	Ror	R ₁ R ₁	R ₁ R ₁ ^w	R ₂ R ₂
生理食塩水法							
4℃	—	—	—	—	—	+(16倍)	—
20℃	—	—	—	—	—	+(16倍)	—
37℃	—	—	—	—	—	+(128倍)	—
アルブミン法	—	—	—	—	—	+(2000倍)	—
プロメリン法	—	—	—	—	—	+(256倍)	—
フィシン法	—	—	—	—	—	+(256倍)	—
間接抗グロブリン法	—	—	—	—	—	—	—
フィシン 間接抗グロブリン法	—	—	—	—	—	—	—

()は力価

IV. 結 果

① 患者赤血球の型：A, cDE(C—, c+, C^w—, D+, E+, e—), MSs, P₁(—), Le(a—b—), kk, Kp(a—b+), Fy(a+b—), Jk(a+b+), Di(a+)であった。

② 不規則性抗体検査：4社64例の市販パネルセルと1987年8月31日採血の患者血清を反応させたところ、プロメリン法、37℃下1時間の生理食塩水法などでC^w抗原陽性血球 (9例) とのみ2+から4+の強陽性反応を示し、他の血球とは反応しなかった (表1)。その他の低頻度抗原 Js^a, V, Vs, Kp^a, Co^b, K, Lu^a, Yt^b 抗原陽性血球とも反応しなかった。これらの結果から不規則性抗体は抗 C^w 抗体と同定された。

この抗体の力価は、37℃下生理食塩水法で128倍、アルブミン法で約2,000倍、プロメリン法で256倍、フィシン法で256倍、20℃と4℃下の生理食塩水法では共に16倍であった。間接抗グロブリン法、

フィシン間接抗グロブリン法では反応しなかった。

DTT 処理により本抗体は2倍以上の希釈度で反応せず、不活性化されたと考えられる。対照は約2,000倍の力価のままであった。この結果より本抗体はIgM 抗体と思われた。

1987年7月18日と7月28日の患者血清では抗C^w抗体は検出されず、8月13日以降の血清で抗C^w抗体が検出された。

③ 1987年8月29日の赤血球で直接抗グロブリン試験陰性であった。

V. 考 察

1954年, Chown ら³⁾により対応抗原による免疫刺激のない抗C^w抗体が報告されたのをはじめ、抗C^w自然抗体の例は他にもいくつかある。1960年, Kornstad ら⁴⁾は自然抗体を2例(うち1例は抗Wr^a自然抗体共存)報告した。2例とも、生理食塩水法では4℃から37℃の広い温度域で反応し、アルブミン法でも反応した。パバイン処理血球との反応が最も強かったが、間接抗グロブリン法では反応しなかったという。

今回検出された抗体はアルブミン法で最も強く反応し、生理食塩水法での至適温度が37℃で、免疫抗体のようにも思われた。しかし間接抗グロブリン法で陰性であり、DTT 処理でも耐性を示さない。この症例は、抗C^w抗体の出現までに濃厚赤血球計23単位の輸血がなされており、輸血による抗体産生は完全には否定できないが、日本人におけるC^w抗原の頻度(後述)から、C^w陽性血が偶然にもこの23単位の濃厚赤血球中に含まれていた可能性は極めて低い。仮にC^w陽性血が含まれていたとしても、このように力価の高いIgM 型の抗体だけが出現することは考えにくい。むしろ患者が敗血症であったことより、細菌のC^w抗原類似物質に対して産生された抗体である可能性の方が高いと思われた。

抗C^w抗体は力価測定の際、C^wDe/C^wDe のホモ接合血球との方がC^wDe/CDe のヘテロ接合血球より強く反応し、著明な量効果があるというが¹⁾⁵⁾、今回の力価測定にはC^wDe/CDe の赤血球し

か手に入らず、量効果の確認はできなかった。

市販のスクリーニング用血球にはC^w抗原陽性血球が含まれていることは殆どないため、抗C^w抗体を検出するのは困難である。今回この抗体が検出されたのも偶然パネルセルと反応させたからに他ならない。しかし実際には、このような低頻度抗原に対する抗体を抗体スクリーニングで見逃しても、交差適合試験を行えば抗原陽性の血液は容易に除外されると思われる。C^w抗原陽性者は白人では2%程度であり、ラトビア人、ラブランド人、フィンランド人に高頻度に7~9%認められている⁵⁾。然るに日本人では今のところC^w抗原をもつ家系の報告はなく、陽性例があったとしても0.1%以下といわれており、適合血を得るのは容易である。

VI. ま と め

69歳胆管癌患者血清中にIgM 抗体と思われる抗C^w抗体を検出した。この抗体は間接抗グロブリン法では反応せず、生理食塩水法、アルブミン法、フィシン法で高力価の反応を示した。

稿を終えるにあたり御指導、御校閲をいただいた東京医科歯科大学法医学教室中嶋八良助教授に深謝致します。

References

- 1) Callender, S.T. and Race, R.R.: A serological and genetical study of multiple antibodies formed in response to blood transfusion by a patient with lupus erythematosus diffusus. *Ann. Eugen.*, 13: 102-117, 1946.
- 2) Collins, J.O., Sanger, R., Allen, F.H. and Race, R.R.: Nine blood-group antibodies in a single serum after multiple transfusions. *Brit. Med. J.*, i: 1297-1299, 1950.
- 3) Chown, B. and Lewis, M.: The occurrence of an Rh haemagglutinin of specificity Anti-C^w in the absence of known stimulation: suggestions as to cause. *Vox Sang.(O.S.)*, 4: 41-45, 1954.
- 4) Kornstad, L., Ryttinger, L. and Hogman, C.: Two sera containing probably naturally occurring anti-C^w, one of them also containing a naturally occurring anti-Wr^a. *Vox Sang.*, 5: 330-334, 1960.
- 5) Race, R.R. and Sanger, R.: *Blood Groups in Man*. 6th. ed. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1975, 195.